

THESIS

MUNICH

1963

**Kreislaufanalytische Untersuchungen bei
Hypertonikern vor und nach Behandlung
mit einem Monoaminoxydase-Hemmer**

Elke Irmhild zur Nieden

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUS DER MEDIZINISCHEN POLIKLINIK
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Professor Dr. W. Seitz

**Kreislaufanalytische Untersuchungen bei
Hypertonikern vor und nach Behandlung
mit einem Monoaminoxidase-Hemmer**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Elke Irmhild zur Nieden
aus Dortmund

München 1963

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent:	Prof. Dr. H. NOWY
Correferent:	Prof. Dr. W. SEITZ
Dekan:	Prof. Dr. A. HERRMANN

Tag der mündlichen Prüfung: 22.7.1963

INHALT

	Seite
1. Einleitung	5
Eigene Untersuchungen	
2. Farbstoffmethode	
a) Prinzip	6
b) Berechnung	7
3. Auswahl der Fälle und Untersuchungsgang	9
4. a) Ergebnisse	9
b) Besprechung der einzelnen Fälle	35
c) Subjektive Angaben der Patienten	40
5. Besprechung der Untersuchungsergebnisse	41
6. Zusammenfassung	43
Literaturangaben	45
Lebenslauf	49

1. EINLEITUNG

Blutdruckabfall, eine häufige Nebenerscheinung bei der Behandlung von Depressionen mit Iproniazid und anderen Monoaminoxidase hemmenden Substanzen, wurde von verschiedenen Autoren bei Hypertonie therapeutisch ausgenutzt. Chemisch handelt es sich im wesentlichen um Hydrazinderivate, daneben spielen aber auch Harmanderivate, Phenylcyclopropylamin u. a. eine Rolle. Der Wirkungsmechanismus dieses hypotensiven Effektes konnte noch nicht endgültig aufgeklärt werden.

Die klinische Entwicklung der Monoaminoxidase-Hemmer ging vom Iproniazid aus. Dieses Hydrazinderivat wurde ursprünglich in der Therapie der Tuberkulose verwendet (Benson et al., 2, O'Connor et al., 23). Saunders, Loomer und Kline (28) untersuchten es wenig später auf seine Wirksamkeit bei depressiven Zuständen; auf Grund dieser Untersuchungen wurde es 1957 in die psychiatrische Therapie eingeführt. Etwa zur selben Zeit beschrieb Cesarman (4) eine günstige Beeinflussung der Schmerzen bei Angina pectoris durch dieses Medikament.

Die Einführung der Monoaminoxidase-Hemmer in die Hochdruckbehandlung erfolgte aus besagter Beobachtung heraus, daß Blutdruckabfall eine häufige Nebenwirkung von Iproniazid und anderen Monoaminoxidase hemmenden Substanzen vom Hydrazintyp ist. In den meisten Fällen handelt es sich um eine orthostatische Hypotonie (Pletscher, 25, 26).

Zeller und Mitarbeiter (32) hatten bereits 1952 festgestellt, daß Iproniazid das Enzym Monoaminoxidase in vitro und in vivo stark hemmt. Pletscher und Mitarbeiter (25, 26) bestätigten diese Eigenschaft als Charakteristikum aller unter dem Begriff der Monoaminoxidase-Hemmer zusammengefaßten Substanzen.

Der Monoaminoxidase kommt beim Abbau der biogenen Amine entscheidende Bedeutung zu. Sie oxydiert zahlreiche dieser Verbindungen mit primärer oder sekundärer Aminogruppe (5-Hydroxy-Tryptamin, Dopamin, Catecholamine, Tyramin u. a.) zu Aldehyden, die dann durch andere Enzyme weiter abgebaut werden.

Die Folge der Monoaminoxidase-Blockierung ist eine Veränderung im Metabolismus der Monoamine. Es kommt zu einer Akkumulation dieser Substanzen im Gewebe (Pletscher, 26).

Typische pharmakologische Eigenschaften der Monoaminoxidase-Hemmer sind Verstärkung der Wirkung von Monoaminen und Monoaminvorstufen sowie Abschwächung und Umkehr der Wirkung von Reserpin und Tetrabenazin (Pletscher, 26).

Der Wirkungsmechanismus, welcher zum Blutdruckabfall führt, ist zwar nicht eindeutig geklärt; Pletscher jedoch vermutet, daß es sich möglicherweise um eine Herabsetzung der Noradrenalinempfindlichkeit der Arterienwand oder um eine Ganglienblockade handelt.

In den vorliegenden Untersuchungen wurde der Versuch unternommen, einen neuen Monoaminoxidase-Hemmer mit der Versuchsbezeichnung Ro 4-1038/3⁺ auf seine Wirksamkeit bei Hypertonie näher kreislaufanalytisch zu untersuchen. Bei dieser Substanz handelt es sich um das Hydrazid einer razemischen Aminosäure.

Zur näheren Charakterisierung der Wirkungsweise wurden neben der Blutdruckmessung hämodynamische Untersuchungen mit der Indikatorverdünnungsmethode ausgeführt, die es in Verbindung mit intraarterieller Druckmessung ermöglicht, zwei für die Blutdruckhöhe maßgebende Faktoren zu bestimmen, nämlich die Auswurfleistung des Herzens und den peripheren Gesamtwiderstand.

Eigene Untersuchungen

2. FARBSTOFFMETHODE

a) Prinzip

Zur Bestimmung des Herzminutenvolumens wenden wir die von Stewart (30) im Jahre 1897 begründete und von Hamilton und Mitarbeitern (10, 11) weiterentwickelte Farbstoffverdünnungsmethode an, die von Nowy und Mitarbeitern (21) für unsere Zwecke entsprechend modifiziert wurde. Sie beruht auf dem Prinzip, daß bei Injektion eines Indikators (z. B. eines Farbstoffes, meist Evans-Blue = T 1824) in einen fließenden Strom der Verdünnungsgrad nach gleichmäßiger Durchmischung ein Maß für das Volumen des Blutstromes ist. Man bestimmt photometrisch den zeitlichen Verlauf der Farbstoffkonzentration im arteriellen Blut während der ersten Passage des zentralen Blutbettes. Der Farbstoff muß dabei rasch in den venösen Anteil, in unserem Fall in eine Brachialvene, injiziert werden. Kennt man das zur Mischung vorhandene Blutvolumen und die Zeit, in der das Blutvolumen einen Querschnitt passiert, so

⁺) Hoffmann - La Roche

kann man aus der Zeitkonzentrationskurve der ersten Farbstoffpassage das Herzminutenvolumen berechnen.

Nähere Angaben über den Untersuchungsgang können der Arbeit von Nowy (21) entnommen werden.

b) Berechnung

Die durch Photometrieren gewonnene Farbstoffkonzentration im Plasma wird als Zeit-Konzentrations-Kurve auf semilogarithmisches Papier aufgetragen. Die Abszisse stellt dabei die Zeit in Sekunden, die Ordinate die Farbstoffkonzentration in mg/l dar. Die so ermittelten Punkte werden miteinander verbunden, wobei der absteigende Schenkel der Kurve zur graphischen Ausschaltung der Rezirkulation extrapoliert wird (Hamilton, 10, 11 u. a., 1). Dabei müssen mindestens 3 aufeinanderfolgende Punkte auf einer Geraden liegen.

Aus der so ermittelten Zeit-Konzentrations-Kurve können Minutenvolumen, Schlagvolumen, Herzindex, mittlere Kreislaufzeit und zentrales Blutvolumen nach folgenden Formeln berechnet werden:

1. Herzminutenvolumen (HMF) $= \frac{I \times 60}{c} \times \frac{100}{100 - Ht}$
2. Herzindex $= \frac{HMF}{\text{Körperoberfläche in m}^2}$
3. Schlagvolumen (SV) $= \frac{HMF}{\text{Frequenz}}$
4. mittlere Kreislaufzeit (MKZ) $= \frac{\sum c \times t}{\sum c}$
5. zentrales Blutvolumen (ZBV) $= \frac{MKZ \times MV}{60}$

Gesamtplasma- und -blutvolumen ermitteln wir nach folgenden Formeln:

6. Plasmavolumen (PV) $= \frac{I'}{10' \text{ Extinktion}} \times \text{St. V.} \times \text{St. E.}$
7. Blutvolumen (BV) $= PV \times \frac{100}{100 - Ht}$

Erklärung der Abkürzungen

I	= injizierte Farbstoffmenge in mg
$\sum c \times t$	= Summe der Produkte aus der Zeit in Sekunden nach der Injektion und zugehöriger Konzentration in mg/l.
$\sum c$	= Summe der Farbstoffkonzentrationen in mg/l in jeder Sekunde während der ersten Farbstoffpassage.
Ht	= Korrigierter Hämatokritwert des arteriellen Blutes. Den Hämatokrit ermitteln wir aus jeweils zwei Bestimmungen während jeder Messung mit der Mikro-Hämatokrit-Zentrifuge nach Hawksley. Zur Korrektur des eingeschlossenen Plasmas wird der gefundene Wert mit 0,96 multipliziert.
I'	= injizierte Farbstoffmenge in ml
St. V.	= Standardverdünnung
St. E.	= Standardextinktion

3. AUSWAHL DER FÄLLE UND UNTERSUCHUNGSGANG

Wir wählten aus dem Krankengut der Ambulanz der Medizinischen Poliklinik neun Patienten aus, deren diastolische Blutdruckwerte vorwiegend über 100 mm Hg lagen.

Diese Patienten bekamen zunächst in einer Vorperiode von ca. 8 bis 14 Tagen Placebo. Während dieser Zeit machten wir unsere erste kreislaufanalytische Untersuchung. Dann gingen wir zur etwa 3 bis 4 Wochen dauernden Behandlung über. Zur Blutdruckkontrolle bestellten wir die Patienten regelmäßig wenigstens einmal, meist zweimal wöchentlich in unsere Ambulanz. Wir bestimmten die Blutdruckwerte zunächst nach 10 Minuten Liegen, anschließend nach 3 Minuten Stehen. In den letzten Behandlungstagen führten wir unsere zweite kreislaufanalytische Untersuchung durch.

Bei zwei Patienten verzichteten wir auf die Kreislaufanalyse und verfolgten nur das Verhalten des Blutdruckes unter der Behandlung.

In jedem Fall ließen wir vor der Behandlung ein Elektrokardiogramm, eine Thoraxdurchleuchtung, eine Augenhintergrundsuntersuchung sowie eine Harnstoffstickstoffbestimmung machen. Der Harnstoffstickstoff wurde am Schluß der Behandlung bei allen Patienten nochmals kontrolliert. Bei zwei Patienten bestimmten wir die Glutamat-Oxalacetat-Transaminase im Serum vor und nach Behandlung, bei vier weiteren Patienten nur nach der Behandlung. Bei 5 Patienten haben wir ferner bei jeder kreislaufanalytischen Untersuchung vor und nach der Messung an der Arterienpunktionsstelle den peripheren Blutdruck gemessen.

4. a) Ergebnisse

Pat. 1 Me., Armella 63 J.
geb. 24.10.98

Größe: 159 cm
Körpergewicht: 80,5 kg²
Körperoberfläche: 1,84 m²

Diagnose: Essentielle Hypertonie
Beginnendes Lungenemphysem

Anamnese: 1927 Unfall (Knieverletzung)
1928 Pneumonie, Pleuritis
1928 Appendektomie
1950 Tonsillitis
1954 Mastitis
1954 Gallenkoliken
1961 Patientin klagt über Atemnot beim Treppensteinen, Schwindelgefühl und Husten während der Nacht und morgens. Es wurde erstmals eine Hypertonie von 210/110 festgestellt.
Der Vater der Patientin starb mit 65 Jahren an einer Herzinsuffizienz, eine Schwester mit 62 Jahren am Herzinfarkt.

Zusatzuntersuchungen:

EKG: Sinusrhythmus, Linkstyp, kein pathologischer Befund.

Thoraxdurchleuchtung: Zeichen von Lungenemphysem. Etwas linksbetontes Herz. Aorta gering elongiert.

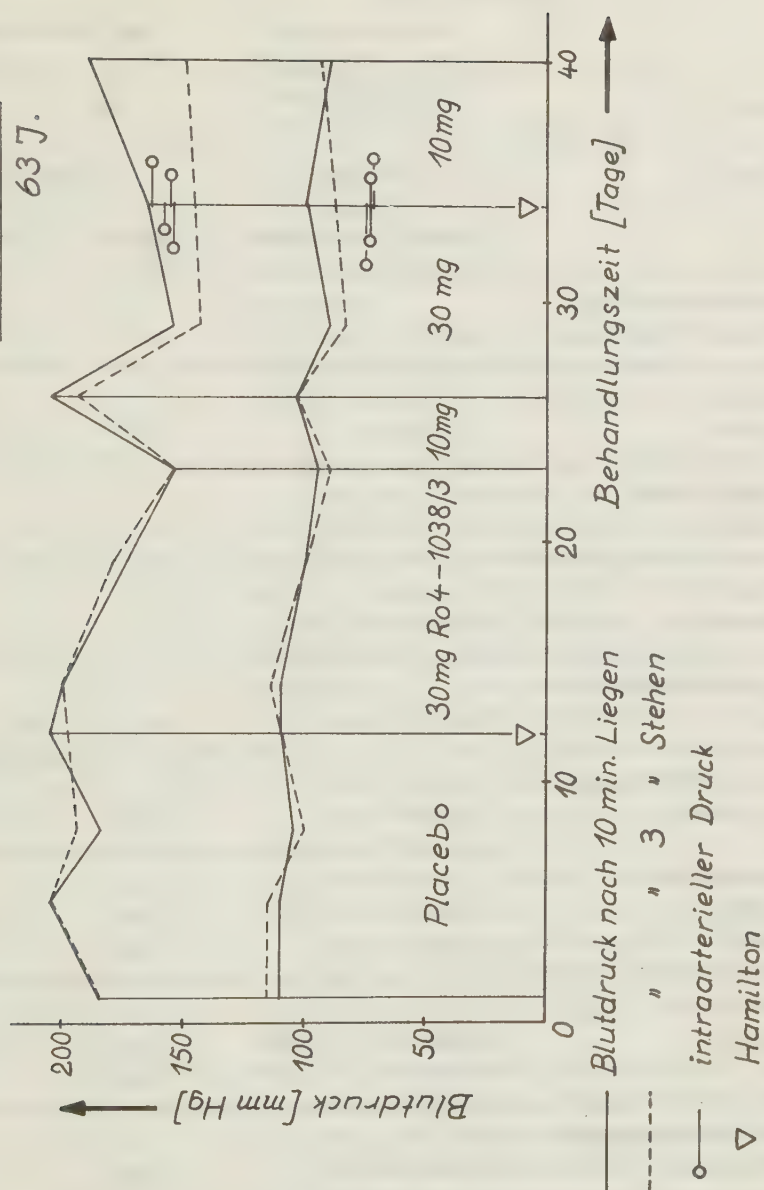
Harnstoff - N: 24,0 mg %

Augenhintergrund: Papillen bds. o.B. Arterien etwas eng, zeigen verbreiterte Reflexstreifen, Kaliberschwankungen der Venen, Positive Kreuzungszeichen, zarte Degenerationsherden im Maculabereich. Deutliche Retinopathia hypertonica.

Herzbefund⁺): 1

⁺) Klassifizierung der American Heart Association

Me., Armelia
63 J.



Me., Armella

	Vor Behandlung		Nach Behandlung	
Datum:	6.11.61		28.11.61	
Blutdruck:	205/110		165/100	
	1. Ruhem.	2. Ruhem.	1. Ruhem.	2. Ruhem.
Herzminutenvolumen in Litern:	4,20		4,00	4,30
Herzindex in Litern:	2,28		2,10	2,30
Schlagvolumen in ccm:	84		90	97
Frequenz (pro min)	50	49	44	44
mittl. Kreislaufzeit in sec.:	43,2		42,0	41,4
Zentrales Blutvolumen in Litern:	3,03		2,80	2,97
Plasmavolumen in Litern:	3,35	3,29	3,44	3,41
Soll:	2,94		2,94	
Blutvolumen in Litern:	5,44	5,34	5,54	5,49
Soll:	6,28		6,28	
Korr. Hämatokritwert (= Ht x 0,96)	38,40		37,92	

Pat. 2 Kr., Franz 66 J.
geb. 9.4.95

Größe: 173 cm
Körpergewicht: 93 kg
Körperoberfläche: 2,08 m²

Diagnose: Essentielle Hypertonie
Linksschenkelblock
Arthrosis deformans li. Kniegelenk

Anamnese: 3 x Leistenbruchoperation
1913 Gonorrhoe
1916 Knieschuß
1923 Hydrocele (Operation)
1928 Grippe
1933 Varizenverödung li. Unterschenkel
1951 Thrombophlebitis li. Unterschenkel
1958 Verödung eines Varizenstranges in der
li. Kniekehle
Der Patient steht seit 1951 wegen seines Hypertonus, wegen Kopfschmerzen, Druckgefühl in der Herzgegend und Schlaflosigkeit in unserer ambulanten Behandlung. Die langjährige Krankengeschichte unserer Ambulanz ergibt ein Abbild der jeweilig durchgeführten Behandlung mit hypotensiven Mitteln (Rauwolfia, Hydrazinophthalazin, Guanethidin, ...). Zeitweise Herzbehandlung mit Digitalisglykosiden und Digitaloiden.

Zusatzuntersuchungen:

EKG: Sinusrhythmus, Linksschenkelblock.
PQ - Dauer an der oberen Normgrenze.

Thoraxdurchleuchtung:

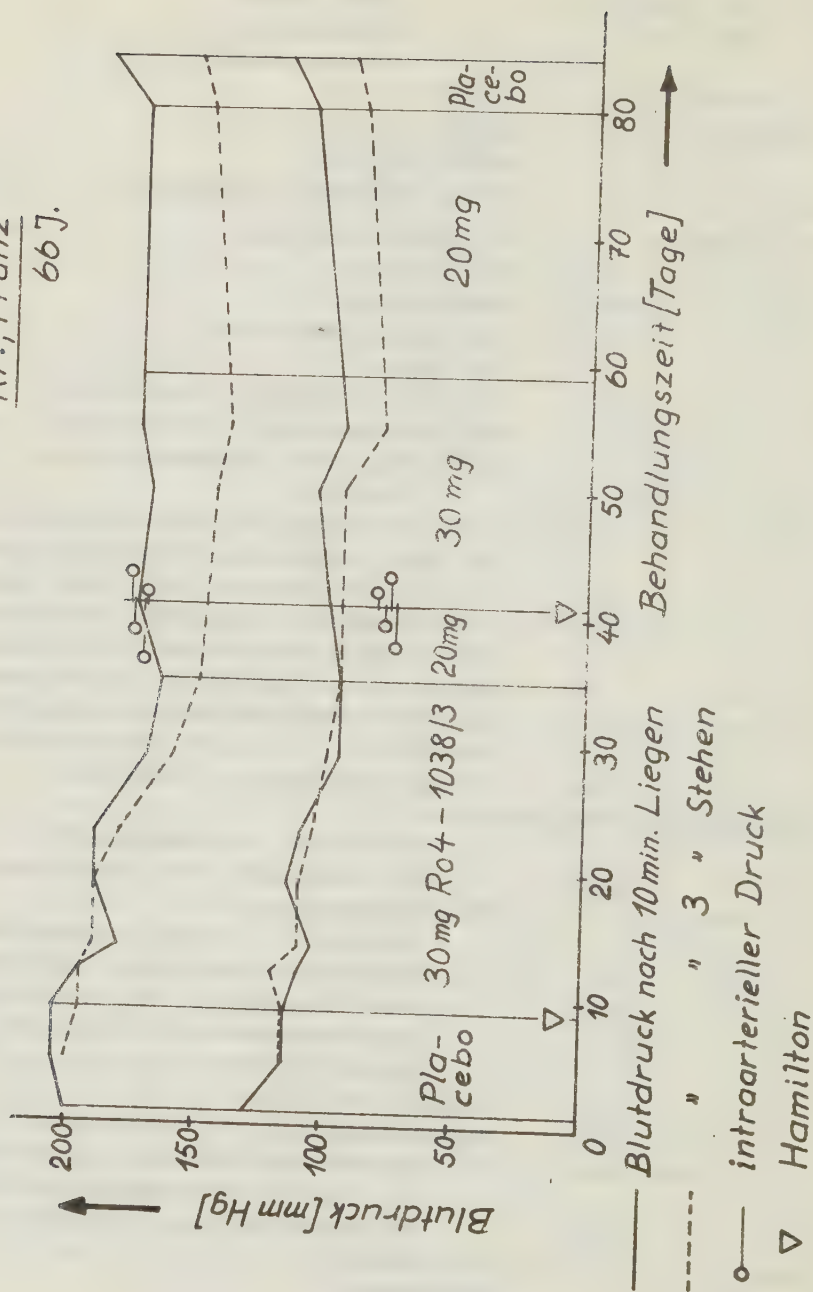
Mittelgradige, allseitige Erweiterung eines aortenkonfigurierten Herzens, das verminderten Tonus aufweist. Die Aorta ist dilatiert und im Bereich des Aortenknopfes angedeutet sklerosiert. Lunge o. B.

Harnstoff - N: 8,6 mg %

Augenhintergrund: Macula und Papillen o. B., Arterien eng, Venen zeigen normale Kaliber, aber keine Kreuzungszeichen. Es handelt sich um einen leichten Fundus hypertonicus.

Herzbefund: 2

Kr., Franz
66 J.



	Vor Behandlung		Nach Behandlung	
Datum:	3.11.61		5.12.61	
Blutdruck:	205/115		175/100	
	1. Ruhem.	2. Ruhem.	1. Ruhem.	2. Ruhem.
Herzminutenvolumen in Litern:	6,90	8,00	6,70	6,10
Herzindex in Litern:	3,32	3,80	3,27	2,98
Schlagvolumen in ccm:	96	108	106	99
Frequenz (pro min)	72	74	63	62
mittl. Kreislaufzeit in sec:	33,7	23,4	27,4	28,9
Zentrales Blutvolumen in Litern:	3,86	3,12	3,07	2,95
Plasmavolumen in Litern:	3,33	3,29	3,38	3,39
Soll:	3,33		3,28	
Blutvolumen in Litern:	6,15	6,08	5,86	5,89
Soll:	7,25		7,02	
Korr. Hämatokritwert (= Ht x 0,96)	45,84		42,41	

Pat. 3 Ma., Agnes 68 J.

Größe: 155 cm

Körpergewicht: 69 kg

Körperoberfläche: 1,69 m²

Diagnose: Essentielle Hypertonie
Herzinsuffizienz, inkompletter Wilsonblock.

Anamnese: 1914 Lungen- und Rippenfellentzündung
1914 Typhus
1915 Lungenspitzenkatarrh
1947 Bestrahlungen eines Uterusmyoms
1955 Plastik eines Uterusprolaps
1956 stationäre Behandlung wegen Hyperthyreose
(neben Sedativa 25 mC Radiojod)
1957 stationäre Behandlung wegen Hyperthyreose
(30 mC Radiojod)
Die Patientin konnte nicht angeben, wann zum ersten Male ein Hypertonus festgestellt wurde. Sie steht seit 1951 in unserer ambulanten Behandlung; bereits damals wurde ein Blutdruck von 200/120 mm Hg gefunden. Mit den verschiedensten Antihypertonika (Rauwolfia und Kombinationspräparate mit Hydrazinophthalazinen) konnte der Blutdruck auf Normalwerte gebracht werden. Herzbehandlung u. a. mit Nitriten und Digitalis (seit 1955 mit Cedilanid).

Zusatzuntersuchungen:

EKG: Sinusrhythmus, Linkstyp. ST I eine Spur gesenkt, ST III eine Spur gehoben. T in allen V-Ableitungen negativ. Inkompletter Wilsonblock. Störung der Erregungsrückbildung, teilweise digitalisbedingt.

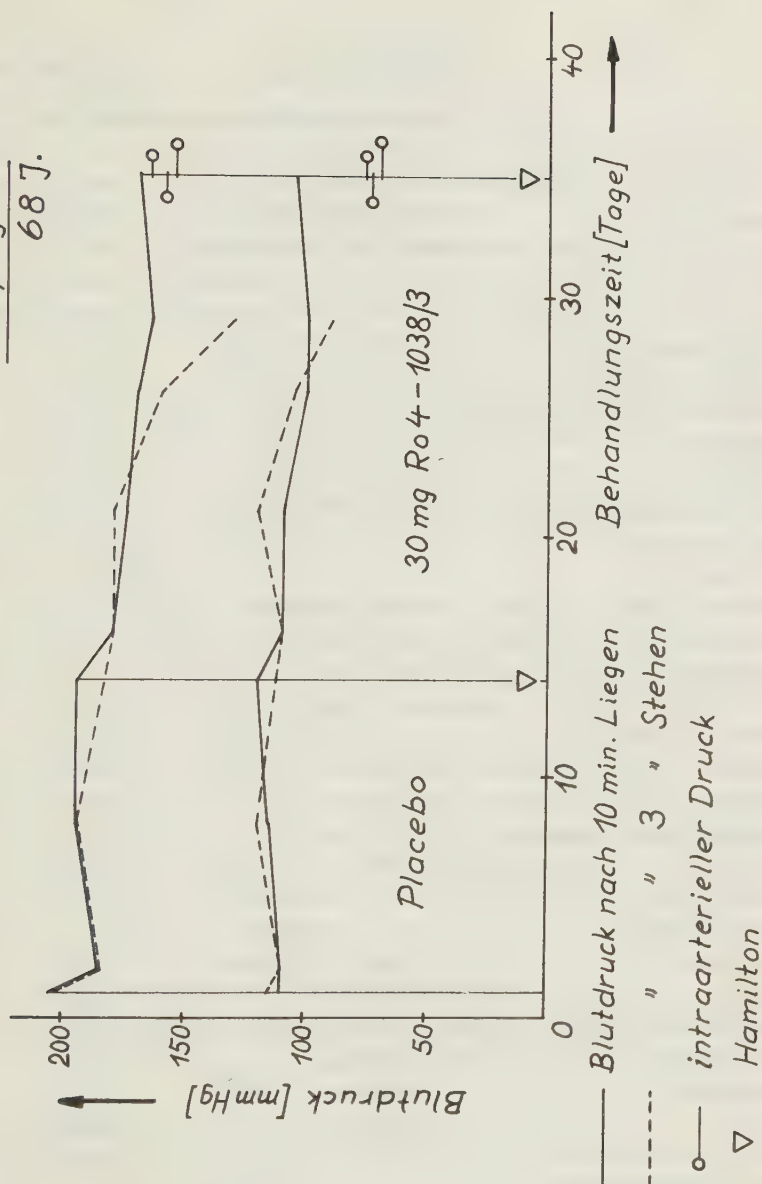
Thoraxdurchleuchtung: Linkserweiterung eines aortenkonfigurierten Herzens. Altersveränderungen an der Aorta. Zeichen von Lungenemphysem.

Harnstoff - N: 17,1 mg %.

Augenhintergrund: Macula und Papillen o.B. Arterien wandverdichtet. Hypertone Angiopathie.

Herzbefund: 2

Ma., Agnes
68 J.



Ma., Agnes

	Vor Behandlung		Nach Behandlung	
Datum:	8.11.1961		29.11.1961	
Blutdruck:	195/120		170/105	
	1. Ruhem.	2. Ruhem.	1. Ruhem.	2. Ruhem.
Herzminutenvolumen in Litern:	5,86	6,20	5,30	5,20
Herzindex in Litern:	3,45	3,67	3,17	3,11
Schlagvolumen: in ccm:	76	83	88	93
Frequenz (pro min)	77	75	60	56
mittl. Kreislaufzeit in sec:	19,7	20,6	19,8	24,7
Zentrales Blutvolumen in Litern:	1,93	2,13	1,75	2,14
Plasmavolumen in Litern:	2,74	2,68	2,95	2,92
Soll	2,70		2,67	
Blutvolumen in Litern:	4,67	4,75	4,75	4,70
Soll:	5,38		5,30	
Korr. Hämatokritwert (= Ht x 0,96)	41,28		37,92	

Pat. 4 Zä., Hans 73 J.
geb. 5.8.88

Diagnose : Essentielle Hypertonie
 Linksschenkelblock

Anamnese: 1935 Ulcus duodeni
 1952 Operation einer Handphlegmone
 1953 Abszess li. Oberschenkel
 1954 Nackenkarbunkel
 Gehäuft auftretende Bronchitiden.
Der Patient steht seit 1953 wegen seines Hypertonus
in unserer ambulanten Behandlung. Die Krankenge-
schichte unserer Ambulanz ergibt einen Überblick
über die jeweils durchgeführten therapeutischen Mass-
nahmen: Rauwolfia, Hydrazinophthalazine und Kombi-
nationspräparate; daneben hält der Patient eine stren-
ge kochsalzfreie Diät ein. Eine zeitweilige Herzbe-
handlung wurde mit Digitalis und Digitaloiden durch-
geführt.

Zusatzuntersuchungen:

EKG: Sinusrhythmus, Linksschenkelblock;
PQ - Dauer an der obersten Normgrenze
AV - Überleitungsstörung; vereinzelt ventriku-
läre Extrasystolen.

Thoraxdurchleutung:
Zeichen von Lungenemphysem.
Etwas erweitertes Herz ohne typische Fehler-
konfiguration. Deutlich ausgeprägte Elonga-
tion und Dilatation der Aorta.

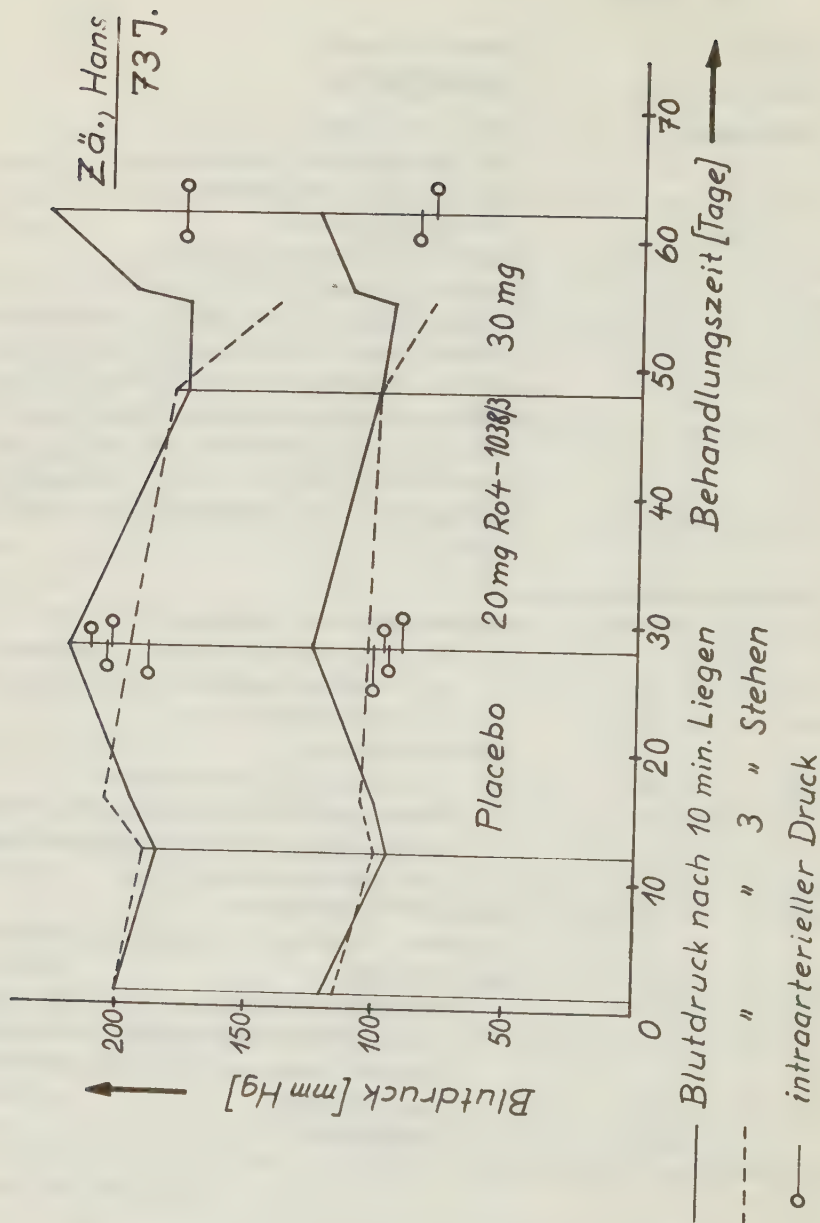
Harnstoff - N: 9,4 mg %.

Glutamat - Oxalacetat - Transaminase: 16 WE

Augenhintergrund:

Papillen unauffällig. Arterien leicht verengt,
Venen nur ganz gering gestaut. Keine Kreuzungs-
zeichen. Keine wesentlichen hypertonen Fundus-
veränderungen.

Herzbefund: 2



Pat, 5 Ba., Therese 67 J

Größe: 154,5 cm

Körpergewicht: 95 kg²

Körperoberfläche: 1,93 m²

Diagnose: Essentielle Hypertonie
Beginnendes Lugenemphysem

Anamnese: 1946 Knöchelbruch links
1960 Abrasio uteri wegen Polypen
Die Patientin steht seit drei Jahren wegen ihres
Hypertonus in Behandlung. Therapie: Repizin.
Der Vater der Patientin starb an Herzinsuffizienz;
eine Schwester hat ebenfalls einen Hypertonus.

Zusatzuntersuchungen:

EKG: Sinusrhythmus

Zeichen für Störung der Erregungsrückbildung,
Verdacht auf Linkshypertrophie.

Thoraxdurchleuchtung:

Mäßige Linksverbreiterung eines aortenkonfi-
gurierten Herzens. Mäßige Elongation der
Aorta, die in Höhe des Aortenknopfes gering
sklerosiert erscheint.

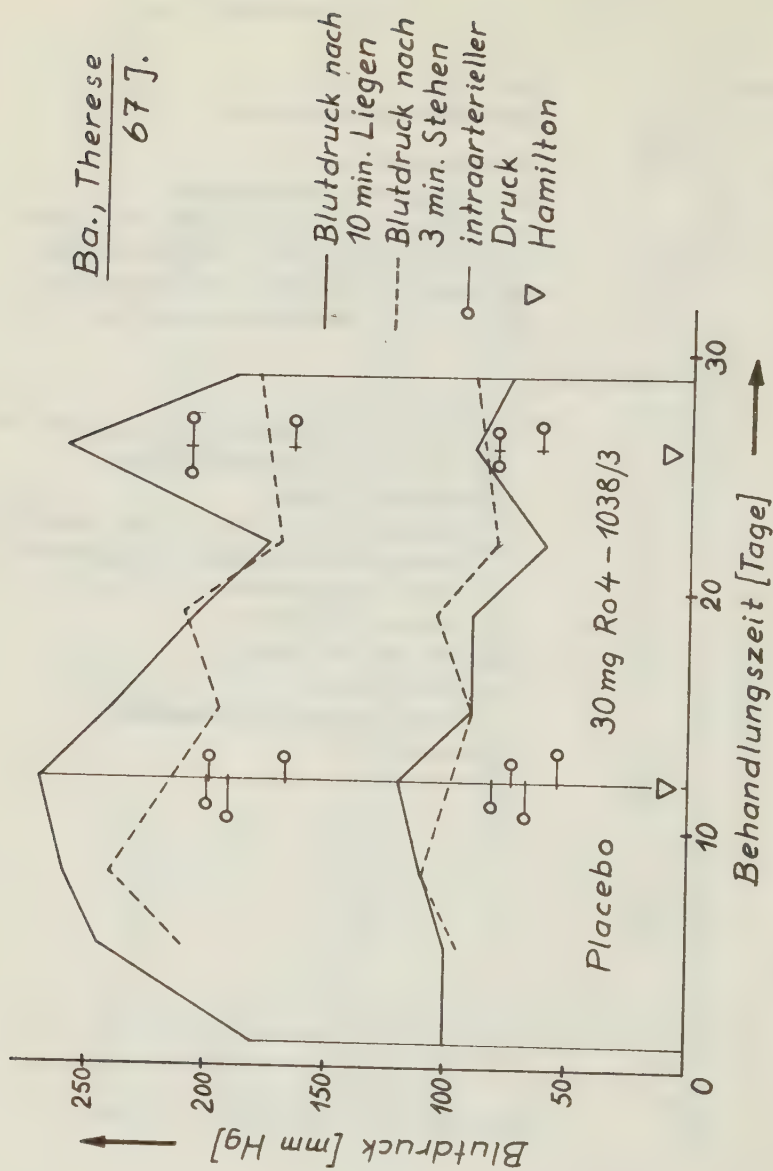
Harnstoff - N: 21,4 mg %

Augenhintergrund:

Etwas hypertone Netzhautgefäße

Herzbefund: 2

Ba., Therese
67 J.



	Vor Behandlung		Nach Behandlung	
Datum:	5.2.62		19.2.62	
Blutdruck (intraarteriell):	194/66		193/74	
	1. Ruhem.	2. Ruhem.	1. Ruhem.	2. Ruhem.
Herzminutenvolumen in Litern:	5,81	5,49	6,21	4,96
Herzindex in Litern:	3,01	2,85	3,25	2,60
Schlagvolumen in ccm:	85	90	102	92
Frequenz (pro min)	68	61	61	54
mittl. Kreislaufzeit in sec:	15,6	18,3	15,9	18,8
Zentrales Blutvolumen in Litern:	1,52	1,68	1,65	1,56
Plasmavolumen in Litern:	2,75	2,75	2,81	2,86
Soll:	3,09		3,06	
Blutvolumen in Litern:	4,74	4,74	4,75	4,83
Soll:	7,41		7,29	
Korr. Hämatokritwert (= Ht x 0,96)	42,12		40,80	

Pat. 6 He., Emilie 52 J.
geb. 15.2.09

Größe: 160 cm
Körpergewicht: 64 kg
Körperoberfläche: 1,67 m²

Diagnose: Essentielle Hypertonie

Anamnese: Nie ernstlich krank gewesen.
Vor 4 Jahren wurde zum erstenmal ein Hypertonus festgestellt. Die Patientin bekam Rauwolfiapräparate, die sie wegen "Unverträglichkeit" nur kurze Zeit nahm. Seit über 3 Jahren wurde der Hochdruck nicht mehr behandelt.
Die Mutter der Patientin starb an Herz- und Kreislaufschwäche.

Zusatzuntersuchungen:

EKG: Sinusrhythmus, Mitteltyp.

Zeichen für Störung der Erregungsrückbildung.

Thoraxdurchleuchtung:

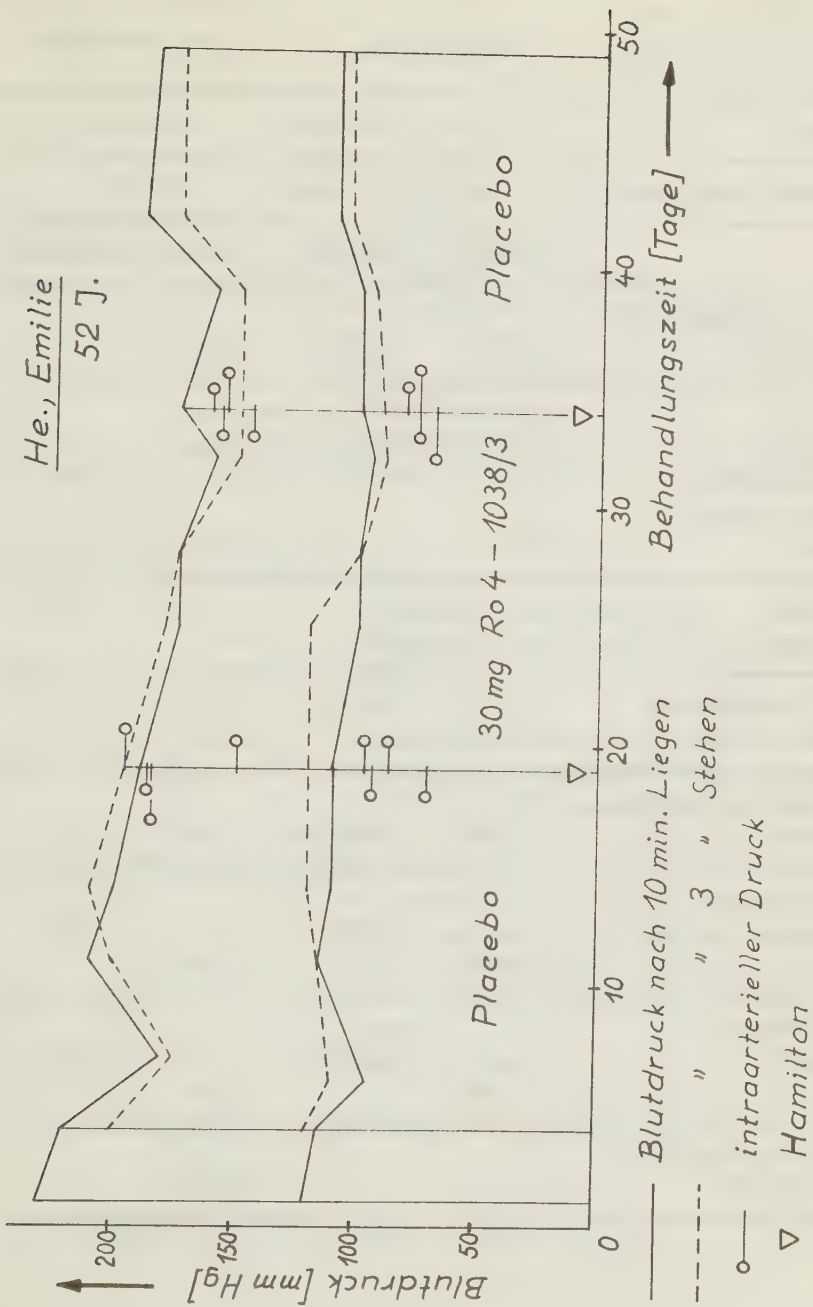
Herz und Gefäßband unauffällig, Lunge o. B.

Harnstoff - N: 15 mg %

Augenhintergrund:

Deutlich ausgeprägte Kreuzungszeichen,
beginnender Fundus hypertonicus.

Herzbefund: 1



He., Emilie

	Vor Behandlung		Nach Behandlung	
Datum:	6.2.62		21.2.62	
Blutdruck (intraarteriell):	180/87		155/75	
	1. Ruhem.	2. Ruhem.	1. Ruhem.	2. Ruhem.
Herzminutenvolumen in Litern:	12,63	6,72	3,89	
Herzindex in Litern:	7,56	4,03	2,34	
Schlagvolumen in ccm:	180	102	65	
Frequenz (pro min)	70	66	60	
mittl. Kreislaufzeit in sec:	17,8	33,0	33,0	
Zentrales Blutvolumen in Litern:	3,76	3,70	2,14	
Plasmavolumen in Litern:	2,65	2,67	2,86	2,82
Soll:	2,67		2,66	
Blutvolumen in Litern:	4,47	4,54	4,54	4,48
Soll:	4,99		4,91	
Korr. Hämatokritwert (= Ht x 0,96)	41,16		36,96	

Pat. 7 Ki., Elisabeth 68 J.

Grösse: 151,5 cm

Körpergewicht: 67,5 kg

Körperoberfl.: 1,65 m²

Diagnose: Essentielle Hypertonie
Zeichen von Lungenemphysem
Hornhauttrübungen beiderseits.

Anamnese: 1918 Lungenspitzenkatarrh
Sonst nie ernstlich krank gewesen
Vor vier Jahren wurde erstmals ein Hypertonus festgestellt, als die Patientin wegen Schwindels einen Arzt aufsuchte. Seit dieser Zeit nahm sie täglich 2 x 15 Tropfen Hydergin.
Der Vater der Patientin starb an einem Herzinfarkt, eine Schwester hat ebenfalls einen erhöhten Blutdruck.

Zusatzuntersuchungen:

EKG: Sinusrhythmus,
Intraaurikuläre Leitungsstörung,
Linkshypertrophie, Störung der Erregungsrückbildung.

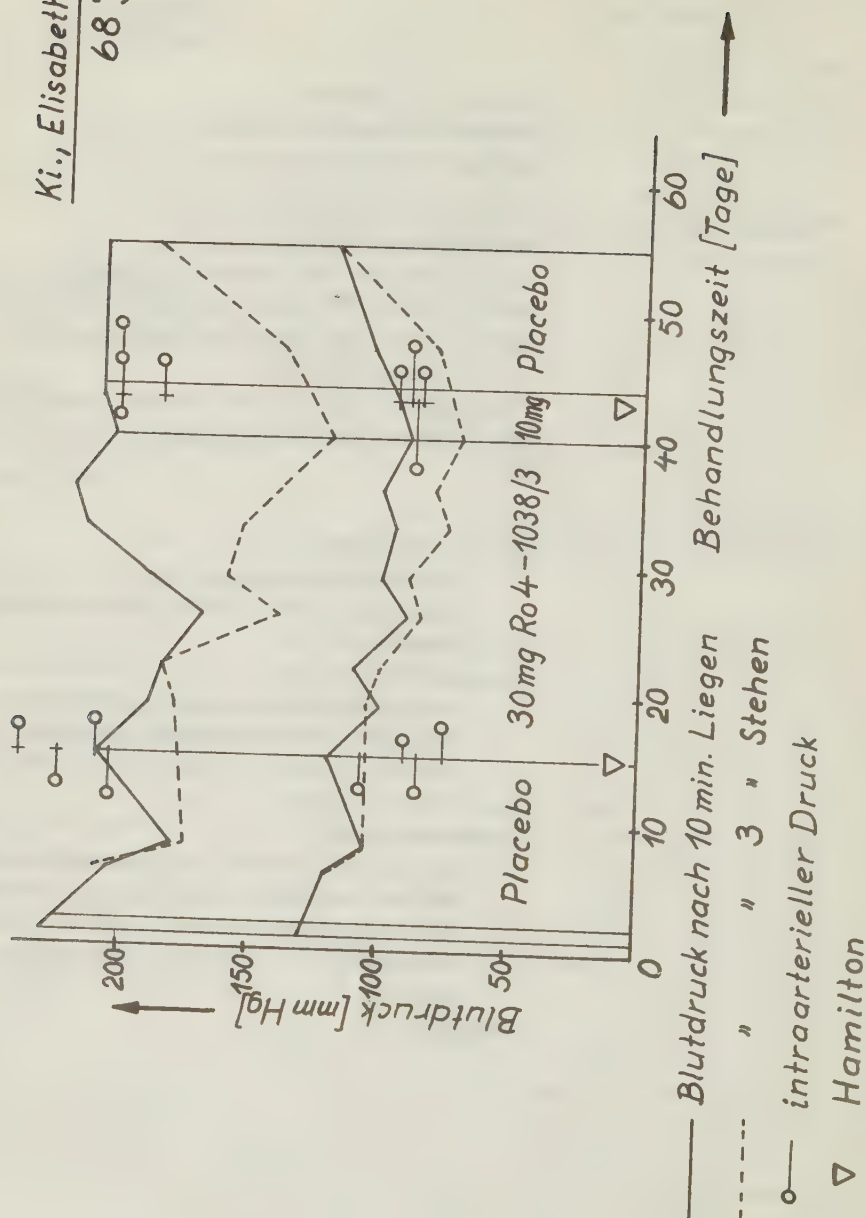
Thoraxdurchleuchtung:
Kein Anhalt für eine stärkere pathologische Umformung oder Erweiterung einzelner Herzabschnitte. Altersveränderungen an der Aorta.

Rest - N: 23,1 mg %.

Augenhintergrund:
Bei verschwommenem Funduseinblick rechts konnten ausser einem starrwandigen Gefässsystem keine Einzelheiten ausgemacht werden. Links war keine sichere Fundusbeurteilung möglich.

Herzbe fund: 2

Ki., Elisabeth
68 J.



Ki., Elisabeth

	Vor Behandlung		Nach Behandlung	
Datum:	1. 2. 62		1. 3. 62	
Blutdruck (intraarteriell):	220/89		200/90	
	1. Ruhem.	2. Ruhem.	1. Ruhem.	2. Ruhem.
Herzminutenvolumen in Litern:	5,12	4,25	4,16	4,23
Herzindex in Litern:	3,11	2,58	2,52	2,56
Schlagvolumen in ccm:	74	68		
Frequenz (pro min)	69	63		
mittl. Kreislaufzeit in sec:	23,0	29,6	21,5	22,2
Zentrales Blutvolumen in Litern:	1,97	2,09	1,49	1,57
Plasmavolumen in Litern:	2,62	2,59	2,51	2,47
Soll:	2,64		2,64	
Blutvolumen in Litern:	4,34	4,30	4,14	4,08
Soll:	5,27		5,27	
Korr. Hämatokritwert (= Ht x 0,96)	39,66		39,36	

Pat. 8 Sch., Ida 64 J.
geb. 28.4.97

Größe: 158 cm
Körpergewicht: 63,5 kg²
Körperoberfläche: 1,65 m²

Diagnose: Essentielle Hypertonie

Anamnese: 1921 Lungenentzündung
Vom 17. bis zum 40. Lebensjahr gehäuft Tonsillitiden.
1962 Operation einer Bartholinischen Zyste.
Vor 10 Jahren wurde erstmals ein Hypertonus festgestellt, der abwechselnd mit Rauwolfia und Rauwolfia-Hydrazinophthalazinpräparaten behandelt wurde.
Die Mutter der Patientin soll einen leichten Hypertonus gehabt haben.

Zusatzuntersuchungen:

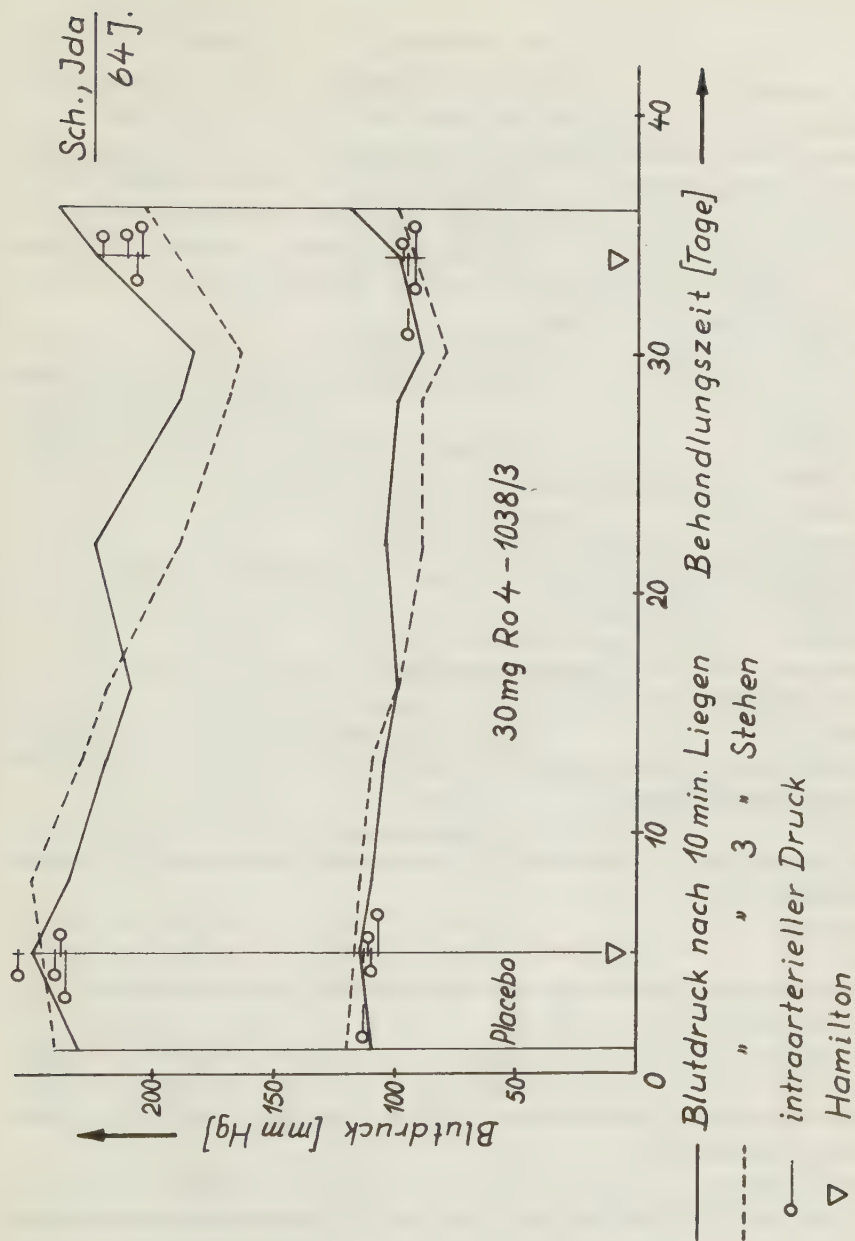
EKG: Sinusrhythmus,
Störung der Erregungsrückbildung.
Linkshypertrophie.

Thoraxdurchleuchtung:
Das Herz erscheint gering nach links verbreitert. Das Gefäßband ist, soweit beurteilbar, unauffällig.

Harnstoff - N: 13,7 mg %.

Augenhintergrund:
Ausgeprägte Retinopathia hypertonica im Sinne eines Übergangshochdruckes.

Glutamat - Oxalacetat - Transaminase: 18 WE.
Herzbe fund: 2



	Vor Behandlung		Nach Behandlung	
Datum:	29.1.62		27.2.62	
Blutdruck (intraarteriell):	242/110		212/95	
	1. Ruhem.	2. Ruhem.	1. Ruhem.	2. Ruhem.
Herzminutenvolumen in Litern:	6,60	5,70	5,49	5,29
Herzindex in Litern:	4,00	3,45	3,33	3,21
Schlagvolumen in ccm:	86	73	70	69
Frequenz (pro min)	77	78	78	77
mittl. Kreislaufzeit in sec:	15,7	16,9	15,1	17,0
Zentrales Blutvolumen in Litern:	1,73	1,61	1,38	1,50
Plasmavolumen in Litern:	2,66	2,63	2,68	2,64
Soll:	2,64		2,64	
Blutvolumen in Litern:	4,26	4,21	4,19	4,14
Soll:	4,95		4,95	
Korr. Hämatokritwert (=Ht x 0,96)	37,44		36,12	

Pat. 9 Zw., Fritz 70 J.
geb. 8.7.91

Diagnose: Essentielle Hypertonie.
 Claudicatio intermittens re.

Anamnese: 1925 Appendektomie
 1952 Duodenalulcus
 1960 hatte der Patient zum erstenmal Beschwerden im Sinne einer Claudicatio intermittens
 Der Hypertonus besteht seit einigen Jahren;
 trotz systolischer Werte um 230 mm Hg klagt der Patient nicht über Kopfschmerzen oder Schwindelgefühl.

Zusatzuntersuchungen:

EKG: Sinusrhythmus, Linkstyp.
 Kein krankhafter Befund.

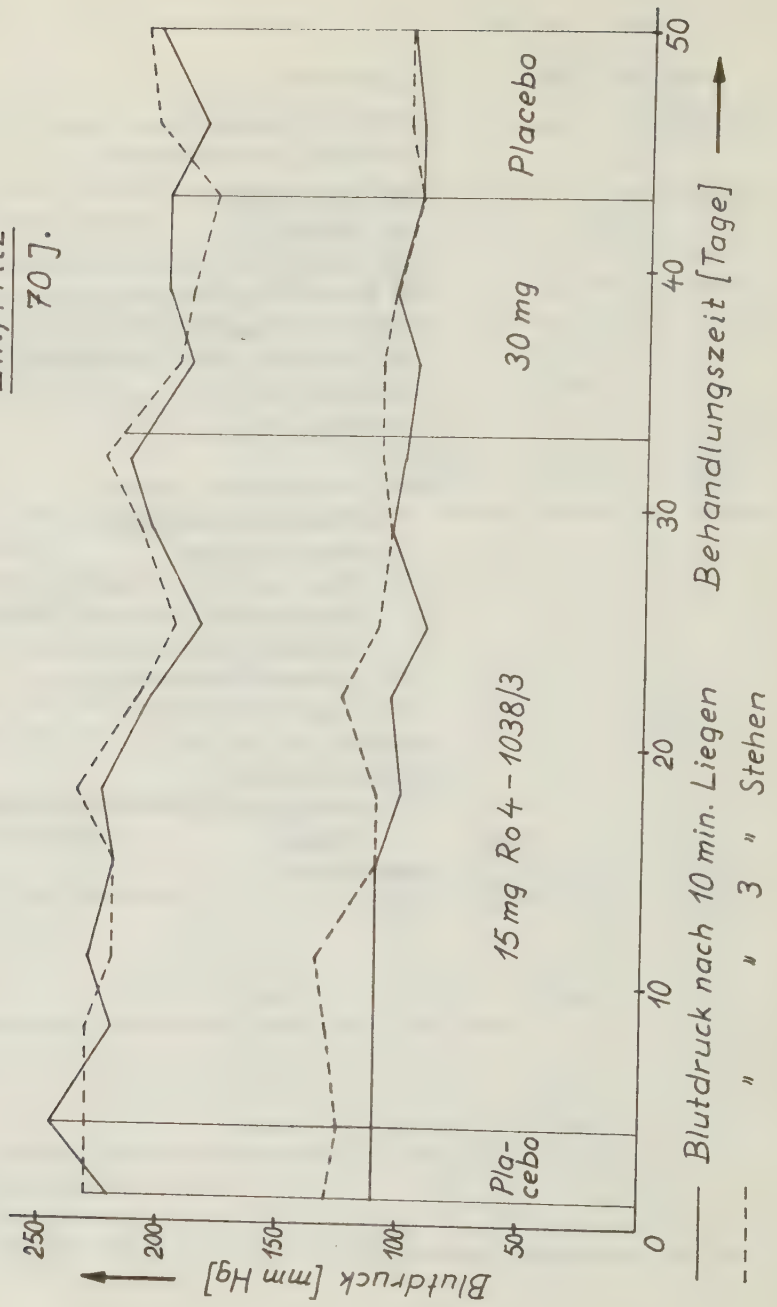
Thoraxdurchleuchtung:
 Keine stärkere pathologische Umformung oder Erweiterung einzelner Herzabschnitte.
 Die Aorta ist deutlich dilatiert, elongiert und vermehrt schattengebend.
 Lungenemphysem.

Harnstoff - N: 13,7 mg %.

Augenhintergrund:
 Gering hyperten sklerotische Gefäßveränderungen.

Herzbefund: 1

Zw., Fritz
70 J.



4. b) Besprechung der einzelnen Fälle

Pat. 1, Me., A.

Bei der 63jährigen Patientin wurde 1961 erstmals ein Hypertonus festgestellt, als sie wegen Atemnot beim Treppensteigen, Schwindelgefühls und allgemeiner Leistungsminderung den Arzt aufsuchte. Das EKG zeigte keinen pathologischen Befund, bei der Thoraxdurchleuchtung fand man neben Zeichen von Lungenemphysem ein etwas linksbetontes Herz. Die Augenhintergrundsuntersuchung ergab eine deutliche Retinopathia hypertonica.

Der Blutdruck lag in der Placeboperiode zwischen 185 und 205 mm Hg systolisch und 105 bis 100 mm Hg diastolisch. Die Werte im Liegen und Stehen waren etwa gleich. Nach Einsetzen der Behandlung mit 30 mg/die sank er nach elf Tagen auf 155/95 mm Hg im Liegen und 155/90 mm Hg im Stehen. Eine Dosis von 10 mg/die bewirkte einen erneuten Anstieg auf 205/105 bzw. 195/105 mm Hg. Nach erneuter Erhöhung der Tagesdosis auf 30 mg erreichte der Blutdruck wieder Werte von 155/95 mm Hg und 145/85 mm Hg. Am Schluß der Behandlung, wir gaben nochmals eine geringere Tagesdosis von 10 mg, zeichnete sich ein deutlicher orthostatischer Effekt ab. Im Gegensatz zu 190/90 mm Hg im Liegen betrugen die Werte im Stehen 150/95 mm Hg.

Die Kreislaufanalyse ergab bei der 1. Messung einen Herzindex von nur 2,28 Litern, der auch unter der Behandlung nicht anstieg, ebenso hatten sich mittlere Kreislaufzeit und zentrales Blutvolumen nicht verändert. Ebenso blieb der Hämatokrit gleich.

Die Wiederholung der Harnstoffstickstoffbestimmung erbrachte einen Wert von 15,4 mg % gegenüber 24 mg % vor der Behandlung. Die Glutamat-Oxalacetat-Transaminase betrug nach der Behandlung 8 WE (Weltmann-Einheiten).

Pat. 2, Kr., F.

Bei dem folgenden Patienten handelt es sich um einen seit elf Jahren bekannten und behandelten Hypertonus. In letzter Zeit erfolgte die Therapie mit dem Guanethidinderivat Ismelin, da mit Rauwolfia- und anderen Präparaten der Blutdruck nur wenig zu beeinflussen war. Der Patient klagte häufig über Kopfschmerzen, Unruhe und Druck in der Herzgegend.

Pathologische Veränderungen fanden sich sowohl bei der Thoraxdurchleuchtung im Sinne eines allseitig erweiterten aortenkonfigurierten Herzens als auch bei der Augenhintergrundsuntersuchung, die einen leichten Fundus hypertonicus ergab. Das EKG ergab einen Linksschenkelblock.

In der Vorperiode mit Placebo lag der Blutdruck nach 10 Minuten Liegen systolisch um 200 bis 205 mm Hg, diastolisch um 115 bis 130 mm Hg. Die Werte nach 3 Minuten Stehen waren systolisch etwa 5 bis 10 mm niedriger, diastolisch waren sie gleich. Bei Behandlung mit 30 mg/die registrierten wir bereits nach drei Tagen einen geringen Blutdruckabfall auf 195/110 mm Hg im Liegen. Nach zwei weiteren Tagen zeichnete sich auch ein Absinken der Werte im Stehen ab. Wie aus der Skizze (S. 14) ersichtlich ist, wurden die orthostatischen Erscheinungen im Laufe der Behandlung immer deutlicher.

Bei der Kreislaufanalyse nach Stewart-Hamilton konnten wir außer einem Absinken des Hämatokrits von 45,84 vor der Behandlung auf 42,41 nach der Behandlung keine Veränderungen feststellen.

Der Harnstoffstickstoffwert blieb mit 11,2 mg % gegenüber 8,6 mg % vor der Behandlung praktisch unverändert.

Die Glutamat-Oxalacetat-Transaminase betrug nach der Behandlung 19 WE.

Pat. 3, Ma., A.

Auch diese 68jährige Patientin steht seit 1951 wegen ihrer Hypertonie in ambulanter Behandlung. Der EKG-Befund deutet auf einen Myocardschaden hin, die Thoraxdurchleuchtung ergibt eine Linkshypertrophie des Herzens; hypertone Augenhintergrundsveränderungen sind ebenfalls vorhanden.

In einer Vorperiode von ungefähr 14 Tagen, in der die Patientin Placebo erhielt, bewegte sich der Blutdruck im Liegen und Stehen zwischen 185 bis 205 mm Hg systolisch und 110 bis 120 mm Hg diastolisch. In der dreiwöchigen Behandlungsphase mit 30 mg/die gelang es, den Blutdruck auf Werte von 165/110 mm Hg im Liegen zu bringen. Nach 3 Minuten Stehen fiel er sogar auf 130/90 mm Hg ab.

Bei der Kreislaufanalyse fiel eine geringgradige Verminderung des Herzminutenvolumens auf, während mittlere Kreislaufzeit und zentrales Blutvolumen unverändert blieben. Der Hämatokrit sank von 41,28 auf 37,92 ab.

Der Harnstoffstickstoff betrug 19,7 mg % gegenüber einem Ausgangswert von 17,1 mg % vor der Behandlung.

Die Glutamat-Oxalacetat-Transaminase blieb mit 12 WE normal.

4. b) Besprechung der einzelnen Fälle

Pat. 1. Me., A.

Bei der 63jährigen Patientin wurde 1961 erstmals ein Hypertonus festgestellt, als sie wegen Atemnot beim Treppensteigen, Schwindelgefühls und allgemeiner Leistungsminderung den Arzt aufsuchte. Das EKG zeigte keinen pathologischen Befund, bei der Thoraxdurchleuchtung fand man neben Zeichen von Lungenemphysem ein etwas linksbetontes Herz. Die Augenhintergrundsuntersuchung ergab eine deutliche Retinopathia hypertonica.

Der Blutdruck lag in der Placeboperiode zwischen 185 und 205 mm Hg systolisch und 105 bis 100 mm Hg diastolisch. Die Werte im Liegen und Stehen waren etwa gleich. Nach Einsetzen der Behandlung mit 30 mg/die sank er nach elf Tagen auf 155/95 mm Hg im Liegen und 155/90 mm Hg im Stehen. Eine Dosis von 10 mg/die bewirkte einen erneuten Anstieg auf 205/105 bzw. 195/105 mm Hg. Nach erneuter Erhöhung der Tagesdosis auf 30 mg erreichte der Blutdruck wieder Werte von 155/95 mm Hg und 145/85 mm Hg. Am Schluß der Behandlung, wir gaben nochmals eine geringere Tagesdosis von 10 mg, zeichnete sich ein deutlicher orthostatischer Effekt ab. Im Gegensatz zu 190/90 mm Hg im Liegen betrugen die Werte im Stehen 150/95 mm Hg.

Die Kreislaufanalyse ergab bei der 1. Messung einen Herzindex von nur 2,28 Litern, der auch unter der Behandlung nicht anstieg, ebenso hatten sich mittlere Kreislaufzeit und zentrales Blutvolumen nicht verändert. Ebenso blieb der Hämatokrit gleich.

Die Wiederholung der Harnstoffstickstoffbestimmung erbrachte einen Wert von 15,4 mg % gegenüber 24 mg % vor der Behandlung. Die Glutamat-Oxalacetat-Transaminase betrug nach der Behandlung 8 WE (Weltmann-Einheiten).

Pat. 2. Kr., F.

Bei dem folgenden Patienten handelt es sich um einen seit elf Jahren bekannten und behandelten Hypertonus. In letzter Zeit erfolgte die Therapie mit dem Guanethidinderivat Ismelin, da mit Rauwolfia- und anderen Präparaten der Blutdruck nur wenig zu beeinflussen war. Der Patient klagte häufig über Kopfschmerzen, Unruhe und Druck in der Herzgegend.

Pathologische Veränderungen fanden sich sowohl bei der Thoraxdurchleuchtung im Sinne eines allseitig erweiterten aortenkonfigurierten Herzens als auch bei der Augenhintergrundsuntersuchung, die einen leichten Fundus hypertonicus ergab. Das EKG ergab einen Linksschenkelblock.

In der Vorperiode mit Placebo lag der Blutdruck nach 10 Minuten Liegen systolisch um 200 bis 205 mm Hg, diastolisch um 115 bis 130 mm Hg. Die Werte nach 3 Minuten Stehen waren systolisch etwa 5 bis 10 mm niedriger, diastolisch waren sie gleich. Bei Behandlung mit 30 mg/die registrierten wir bereits nach drei Tagen einen geringen Blutdruckabfall auf 195/110 mm Hg im Liegen. Nach zwei weiteren Tagen zeichnete sich auch ein Absinken der Werte im Stehen ab. Wie aus der Skizze (S. 14) ersichtlich ist, wurden die orthostatischen Erscheinungen im Laufe der Behandlung immer deutlicher.

Bei der Kreislaufanalyse nach Stewart-Hamilton konnten wir außer einem Absinken des Hämatokrits von 45,84 vor der Behandlung auf 42,41 nach der Behandlung keine Veränderungen feststellen.

Der Harnstoffstickstoffwert blieb mit 11,2 mg % gegenüber 8,6 mg % vor der Behandlung praktisch unverändert.

Die Glutamat-Oxalacetat-Transaminase betrug nach der Behandlung 19 WE.

Pat. 3, Ma., A.

Auch diese 68jährige Patientin steht seit 1951 wegen ihrer Hypertonie in ambulanter Behandlung. Der EKG-Befund deutet auf einen Myocardschaden hin, die Thoraxdurchleuchtung ergibt eine Linkshypertrophie des Herzens; hypertone Augenhintergrundsveränderungen sind ebenfalls vorhanden.

In einer Vorperiode von ungefähr 14 Tagen, in der die Patientin Placebo erhielt, bewegte sich der Blutdruck im Liegen und Stehen zwischen 185 bis 205 mm Hg systolisch und 110 bis 120 mm Hg diastolisch. In der dreiwöchigen Behandlungsphase mit 30 mg/die gelang es, den Blutdruck auf Werte von 165/110 mm Hg im Liegen zu bringen. Nach 3 Minuten Stehen fiel er sogar auf 130/90 mm Hg ab.

Bei der Kreislaufanalyse fiel eine geringgradige Verminderung des Herzminutenvolumens auf, während mittlere Kreislaufzeit und zentrales Blutvolumen unverändert blieben. Der Hämatokrit sank von 41,28 auf 37,92 ab.

Der Harnstoffstickstoff betrug 19,7 mg % gegenüber einem Ausgangswert von 17,1 mg % vor der Behandlung.

Die Glutamat-Oxalacetat-Transaminase blieb mit 12 WE normal.

Pat. 4, Zä., H.

Der 73jährige Patient leidet seit 1953 an einer Hypertonie. In seinem EKG finden sich die Zeichen eines Linksschenkelblocks; Augenhintergrundsuntersuchung und Thoraxdurchleuchtung ergaben keine für die Hypertonie typischen pathologischen Veränderungen.

In der Vorphase, in der wir dem Patienten Placebo gaben, lagen die systolischen Druckwerte zwischen 185 und 220 mm Hg, die diastolischen zwischen 95 und 125 mm Hg. Die Behandlung begannen wir mit 20 mg/die für drei Wochen und erhöhten dann für zwei weitere Wochen die Dosis auf 30 mg/die. Die Registrierung eines einmaligen Blutdruckwertes von 175/100 mm Hg konnte nicht bestätigt werden. Gegen Ende der Behandlung stieg er wieder auf 230/120 mm Hg an, so daß wir uns gezwungen sahen, den Patienten auf ein anderes Präparat umzustellen. Auch in diesem Fall zeichnete sich nach längerer Behandlungsdauer (etwa vier Wochen) eine orthostatische Hypotension ab. Die Blutdruckwerte im Stehen lagen systolisch etwa 35 und diastolisch 15 mm Hg unter den im Liegen gemessenen.

Der Harnstoffstickstoff war um 6 mg % auf 15,4 mg % angestiegen, die Glutamatoxalacetat-Transaminase um 3 WE auf 19 WE, beide Werte liegen aber noch im Bereich der Norm.

Pat. 5, Ba., Th.

Im folgenden Fall handelt es sich um eine 67jährige adipöse Patientin, die seit drei Jahren an Hypertonie leidet. Ihr EKG deutet neben Störungen der Erregungsrückbildung auf eine Linkshypertrophie hin, die durch die Thoraxdurchleuchtung bestätigt wurde. Am Augenhintergrund ließen sich hypertone Netzhautgefäße erkennen.

In der elf Tage dauernden Placebophase stieg der Blutdruck der Patientin, die vorher unter Repizin gestanden hatte, von 180/100 mm Hg auf 270/120 mm Hg im Liegen an. Drei Tage nach Einsetzen der Behandlung mit 30 mg/die fiel der Blutdruck auf 240/90 mm Hg im Liegen und 195/90 mm Hg im Stehen ab. Nach sieben weiteren Tagen wurden Werte von 175/60 mm Hg im Liegen und 170/80 mm Hg im Stehen erreicht. Danach erfolgte bei gleicher Dosis ein erneuter Anstieg der Ruhewerte auf 260/90 mm Hg.

Ein Vergleich der intraarteriell gemessenen Drucke ergab, wie die Skizze auf Seite 22 zeigt, keine Änderung nach 14tägiger Behandlung. Es muß an dieser Stelle nochmals bemerkt werden, daß die Patientin sehr

adipös ist und daß der gemessene Manschettendruck durch die notwendige Kompression des Fettgewebes erheblich über dem tatsächlich vorhandenen Blutdruck liegt.

Ein Vergleich der bei der Kreislaufanalyse gefundenen Werte ergibt folgendes: Herzminutenvolumen, mittlere Kreislaufzeit und zentrales Blutvolumen haben sich unter der Behandlung nicht verändert. Lediglich der Hämatokritwert sank geringfügig von 42,12 auf 40,80 ab.

Der Harnstoffstickstoff fiel von 21,4 mg% auf 12 mg%.

Pat. 6, He., E.

Ein Hypertonus wurde bei der 52jährigen Patientin vor vier Jahren zum erstenmal festgestellt. Im EKG finden sich Zeichen für eine Störung der Erregungsrückbildung, eine pathologische Umformung des Herzens konnte röntgenologisch nicht festgestellt werden. Der Augenhintergrund zeigt Veränderungen im Sinne eines beginnenden Fundus hypertonicus.

In der Placeboperiode schwankte der Blutdruck im Liegen systolisch zwischen 180 und 230 mm Hg und diastolisch zwischen 95 und 120 mm Hg. Die Werte nach drei Minuten Stehen liegen etwa gleich. Wir behandelten dann 15 Tage lang mit dem Wirkstoff in einer Dosis von 30 mg/die. Dabei beobachteten wir einen Blutdruckabfall auf einen Tiefstwert von 165/95 mm Hg. Dieser hypotensive Effekt konnte durch die intraarterielle Druckmessung bestätigt werden. Gegenüber einem Durchschnittswert von 180/87 mm Hg vor der Behandlung lagen die Werte nach Behandlung bei 155/75 mm Hg. In einer anschließenden Placebophase konnten wir einen erneuten Anstieg des Blutdrucks registrieren.

Die Kreislaufanalyse vor der Behandlung ergab bei der ersten Messung ein stark erhöhtes Herzminutenvolumen von 13 Litern, das aber bei der Kontrollmessung nach ungefähr einer halben Stunde nur noch sieben Liter betrug. Diese Beobachtung deutet darauf hin, daß es sich bei dieser Patientin vorwiegend um einen Minutenvolumenhochdruck handelt. Bei der zweiten kreislaufanalytischen Untersuchung am Schluß der Behandlung fanden wir ein Herzminutenvolumen von weniger als vier Litern bei einem Herzindex von 2,3 Litern, ebenso war das zentrale Blutvolumen um mehr als ein Liter abgesunken. Der Hämatokrit lag mit 36,96 bedeutend unter dem Ausgangswert von 41,16. Der Harnstoffstickstoffwert blieb mit 15,4 mg % gegenüber 15,0 mg % gleich.

Pat. 7, Ki., E.

Bei der 68jährigen Patientin wurde vor vier Jahren erstmals ein Hypertonus festgestellt. Seit dieser Zeit wurde sie mit Hydergin behandelt. Das EKG ergibt eine intraaurikuläre Leitungsstörung, eine Linkshypertrophie und eine Störung der Erregungsrückbildung. Röntgenologisch waren Altersveränderungen an der Aorta zu erkennen.

In der Vorperiode mit Placebo bewegte sich der Blutdruck im Liegen zwischen 230 und 180 mm Hg systolisch bzw. 105 und 130 mm Hg diastolisch. Die Werte nach drei Minuten Stehen waren etwa gleich. Unter der 29 Tage dauernden Behandlung - wir begannen mit einer Tagesdosis von 30 mg, die wir in den letzten vier Tagen auf 10 mg reduzierten - konnte der systolische und diastolische Druck im Liegen und im Stehen zunächst eine Spur gesenkt werden. Später stieg der systolische Wert im Liegen wieder auf 210 mm Hg und mehr an bei gleichbleibenden diastolischen Werten. Zu gleicher Zeit konnten wir einen deutlichen Blutdruckabfall nach drei Minuten Stehen feststellen, der mit 120/70 mm Hg einen Tiefstwert erreichte. In einer anschließenden Placebophase verschwanden die orthostatisch hypotensiven Erscheinungen langsam wieder.

Die Kreislaufanalyse nach Stewart-Hamilton ergab bei Vergleich der Werte vor und nach Behandlung eine Abnahme des zentralen Blutvolumens um etwa 500 ccm bei gleichbleibendem Herzminutenvolumen und mittlerer Kreislaufzeit. In diesem Falle fanden wir auch keine Änderung des Hämatokrits.

Pat. 8, Sch., I.

Der folgende Fall einer 64jährigen Patientin zeigt einen seit zehn Jahren bestehenden Hypertonus. Bei der Voruntersuchung fanden wir im EKG eine Störung der Erregungsrückbildung und Linkshypertrophie. Daneben hat die Patientin eine ausgeprägte Retinopathia hypertonica im Sinne eines Übergangshochdruckes.

Die Placebophase hielten wir sehr kurz (vier Tage), da der Blutdruck der vorher mit Raucolyt behandelten Patientin bald auf 250/125 mm Hg anstieg. Wir behandelten dann 31 Tage lang mit einer Dosis von 30 mg/die. Der Blutdruck fiel zunächst wunschgemäß langsam ab bis zu einem Minimum von 185/90 mm Hg im Liegen und 165/80 mm Hg nach drei Minuten Stehen am 25. Behandlungstag. Diese Werte konnten wir trotz gleicher Dosis nicht halten. Am 31. Behandlungstag lag der Blutdruck wieder bei 240/120 mm Hg im Liegen und 205/100 mm Hg im Stehen. Auch in diesem Fall konnten wir

feststellen, daß der Druck im Stehen stärker beeinflußt wurde. Durch die intraarterielle Messung konnte die anfängliche Blutdrucksenkung ebenfalls bestätigt werden. Einem Ausgangswert von 242/105 mm Hg stand der Wert von 212/96 mm Hg am 29. Behandlungstag gegenüber.

Die Kreislaufanalysen ergaben gleichbleibende Werte für Herzminutenvolumen, zentrales Blutvolumen und mittlere Kreislauzeit bei einer geringen Abnahme des Hämatokrits von 37,4 und 36,12.

Der Harnstoffstickstoff stieg von 13,7 auf 20,5 mg % an, die Glutamat-Oxalacetat-Transaminase nahm von 18 auf 15 WE ab.

Pat. 9, Zw., F.

Im letzten Fall unserer Untersuchungsserie handelt es sich um einen 70jährigen Patienten, dessen Thoraxdurchleuchtung eine etwas schattendichte Aorta erbrachte, sonst aber, ebenso wie das EKG, unauffällig war. Am Augenhintergrund waren geringe hypertone sklerotische Gefäßveränderungen zu erkennen.

In der Placebophase fanden wir einen Blutdruck von 220 bis 245 mm Hg systolisch und 110 mm Hg diastolisch im Liegen. Die diastolischen Werte im Stehen lagen dabei um 20 mm Hg höher, während die systolischen Werte etwa gleich waren. Wir begannen unsere Behandlung mit einer Tagesdosis von 15 mg und gingen dann am 29. Tag auf 30 mg über. Es gelang uns, den systolischen Wert um ungefähr 30 mm Hg, den diastolischen um 10 mm Hg zu senken. Eine unterschiedliche Ansprechbarkeit der Werte im Liegen und im Stehen konnte nicht festgestellt werden.

Auf eine kreislaufanalytische Untersuchung verzichteten wir, da dieser Patient wegen arterieller Durchblutungsstörungen der unteren Extremitäten unter Marcumar stand.

Der Harnstoffstickstoff war unter der Behandlung von 13,7 mg % auf 21,4 mg % angestiegen.

4. c) Subjektive Angaben der Patienten

Vier unserer neun Patienten gaben an, daß sie unter der Behandlung nachts schlechter schliefen; zum Teil handelte es sich um Einschlaf-, zum Teil um Durchschlafstörungen. Andererseits klagten diese selben Patienten über eine starke Schläfrigkeit am Tage.

Eine Patientin wurde des öfteren nachts plötzlich wach, sah dann Personen aus ihrem Bekanntenkreis, mit denen sie sich lange unterhielt. Nach Absetzen der Behandlung verschwanden diese Symptome vollständig. Eine andere Patientin klagte darüber, daß sie nachts oft nicht wisse, ob sie schlafe oder nicht. Sie gab weiter an, daß sie, seit sie auf ein anderes Mittel umgestellt sei (Adelphan-Esidrix), nachts sehr viel träume. Diese letzte Angabe der Patientin erfolgte spontan. Ob es sich hierbei um eine die Therapie überdauernde Wirkung des Monoaminoxydase-Hemmers, um eine Entziehungserscheinung oder um eine Nebenwirkung des Adelphan-Esidrix handelt, konnte nicht aufgeklärt werden.

Als weitere Nebenwirkung klagte eine Patientin über Obstipation.

Ein Patient sprach von Stichen in der Herzgegend in der ersten Behandlungswoche; ein anderer Patient sagte, daß der Druck in der Herzgegend während der Behandlung abgenommen habe und daß er sehr viel ruhiger geworden sei.

Über Zunahme des Appetits erfuhren wir von einem Patienten, während eine Patientin über Appetitslosigkeit klagte und innerhalb von vier Wochen drei Kilogramm abgenommen hatte.

Eine Patientin bemerkte Trockenheit im Mund.

Trotz dieser verschiedenartigen Nebenwirkungen betonten alle Patienten, daß sich ihr Allgemeinbefinden gebessert habe, daß sie sich, seitdem sie behandelt werden, viel wohler fühlten. Auffällig waren die spontanen Angaben eines Patienten, der immer wieder die sehr viel angenehmere Wirkungsweise des Monoaminoxydase-Hemmers gegenüber dem Guanethidinderivat Ismelin betonte.

5. Besprechung der Untersuchungsergebnisse

An Hand unserer Kreislaufanalysen wollten wir feststellen, ob sich bei der Hypertoniebehandlung mit Monoaminoxydase-Hemmern Gesetzmäßigkeiten ihrer Wirkung auf bestimmte Kreislaufgrößen finden lassen. Wir kamen zu folgendem Ergebnis:

Das Herzminutenvolumen nimmt in einem Fall (bei dieser 52-jährigen Patientin handelt es sich, wie oben angeführt, mit großer Wahrscheinlichkeit um einen sehr labilen Minutenvolumenhochdruck) um 2,5 Liter ab, bei einer anderen Patientin um ca. 500 ccm. Bei den übrigen Patienten bleibt es gleich.

Die mittlere Kreislaufzeit bleibt bei allen Patienten unverändert. Eine Abnahme des zentralen Blutvolumens konnten wir in zwei Fällen feststellen, einmal waren es etwa 500 ccm, einmal mehr als ein Liter (im letzten Fall handelt es sich um die Patientin mit dem Minutenvolumenhochdruck). Eine geringfügige Abnahme des Plasmavolumens (150 bzw. 200 ccm) registrierten wir bei zwei Patienten, eine solche des Blutvolumens (200 ccm) bei zwei weiteren. Der Hämatokrit wurde bei fünf Patienten kleiner, im Mittel um 3,60; bei zwei Patienten blieb er unverändert.

Zusammenfassend ergibt sich also, daß bei fixierter Hypertonie durch die Behandlung mit Monoaminoxidase-Hemmern eine Änderung des Herzminutenvolumens, der mittleren Kreislaufzeit, des zentralen Blutvolumens sowie des Plasma- und Blutvolumens nicht eintritt. Die Verminderung des Herzminutenvolumens und des zentralen Blutvolumens bei der 52jährigen Patientin mag eine Ausnahme sein, da in diesem Fall auch eine starke psychisch-nervöse Beeinflußbarkeit des Minutenvolumens besteht. Alle anderen Abweichungen, die wir im Einzelfall beobachteten, können nicht als typisch für die Wirkung der Monoaminoxidase-Hemmer angesehen werden. Bemerkenswert erschien uns aber, daß der Hämatokrit bei fünf unserer sieben kreislaufanalytisch untersuchten Patienten deutlich abgesunken war.

Unsere laufenden Blutdruckkontrollen lassen folgendes erkennen: Bei Messung nach 10 Minuten Liegen konnten wir bei acht Patienten eine anfängliche langsame Senkung der systolischen Werte zwischen 10 und 55 mm Hg feststellen, die Abnahme der diastolischen Werte lag bei 10 bis 20 mm Hg. Bei fünf Patienten gelang es uns, die Drucke auf dieser niedrigen Stufe zu halten, bei drei Patienten stiegen sie trotz gleicher Dosis nach drei bis vier Wochen wieder an. Bei einem Patienten mußten wir die Behandlung nach fünf Wochen wegen Erfolglosigkeit abbrechen, obgleich sich auch hier die unten zu besprechenden orthostatischen Symptome gezeigt hatten.

Eine deutlichere Wirkung des Monoaminoxidase-Hemmers auf den Blutdruck zeichnete sich nach drei Minuten Stehen ab. Bei allen Patienten waren diese Werte in der Placebophase denjenigen im Liegen fast gleich. Unter der Behandlung ging bei drei Patienten die Drucksenkung im Liegen und im Stehen parallel. Bei vier Patienten lag der systolische Wert im Stehen in den letzten Tagen der Behandlung 20 bis 35 mm Hg unter dem Ruhewert, der diastolische 10 bis 20 mm Hg; bei einer Patientin war nur der systolische Wert um 40 mm Hg niedriger, bei einer anderen war der orthostatische Effekt so stark, daß systolisch eine Druckdifferenz von 85 mm Hg auftrat, während sie diastolisch bei 20 mm Hg lag.

Eine anhaltende Drucksenkung ergab sich also in insgesamt fünf Fällen, von denen bei Behandlungsende allein drei orthostatische Erscheinungen aufwiesen.

Das Ergebnis der hämodynamischen Untersuchungen spricht dafür, daß die Drucksenkung durch eine Verminderung des peripheren Widerstandes zustande kommt.

Unsere Beobachtung, daß die Blutdrucksenkung durch den Monoaminoxidase-Hemmer Ro 4-1038/3 vorwiegend orthostatischer Natur ist, wurde von verschiedenen Autoren für andere Monoaminoxidase-Hemmer bestätigt. So beobachteten Gillespie, Terry und Sjoerdsma (8) dieses Phänomen bei der Behandlung mit 1-Phenyl-2-Hydrazinopropan (JB 516, Catron), Cesarman (4) bei Iproniazid, Hobbs (12) bei Nardil sowie Orvis, Tamagna und Thomas (24) ebenfalls bei JB 516 und Iproniazid. Auch Pletscher (25, 26) weist in seinen zusammenfassenden Darstellungen über Monoaminoxidase-Hemmer nachdrücklich auf diese Tatsache hin.

6. ZUSAMMENFASSUNG

In den vorliegenden Untersuchungen wurde die Wirkung eines neuen Monoaminoxidase-Hemmers, Ro 4-1038/3 auf Blutdruck und Hämodynamik bei neun Hypertonikern mit diastolischen Werten über 100 mm Hg geprüft.

An eine Vorperiode mit Placebo schloß sich die durchschnittlich drei bis vier Wochen dauernde Behandlungsphase an.

Die beiden bei sieben Patienten durchgeführten Kreislaufanalysen in der Placebo- und am Schluß der Behandlungsperiode ergaben bei sechs Patienten keine Änderung von Herzminutenvolumen, mittlerer Kreislaufzeit, zentralem Blutvolumen, Plasmavolumen und Blutvolumen; der Hämatokrit wurde in fünf Fällen niedriger. Bei einer Patientin mit einem Minutenvolumenhochdruck trat eine Abnahme des Herzminutenvolumens um 2,5 Liter und des zentralen Blutvolumens um 1 Liter ein.

Der Blutdruck konnte in acht Fällen anfänglich gesenkt werden. Bei drei dieser Patienten stieg er aber unter der Behandlung erneut an. Ein auffallender orthostatischer Effekt trat bei sechs Patienten auf.

Das Ergebnis unserer Untersuchungen können wir in folgenden Feststellungen zusammenfassen:

1. Eine Blutdrucksenkung mit dem Monoaminoxidase-Hemmer Ro 4-1038/3 ist möglich und ist vorwiegend orthostatischer Natur.
2. Eine Änderung in der Auswurfleistung des Herzens tritt bei mäßiger Senkung des Blutdruckes unter der Behandlung nicht ein, so daß die Drucksenkung durch Verminderung des peripheren Widerstandes zu erklären ist.

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. H. NOWY für die Überlassung des Themas und seine Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit danken

Gleichzeitig gebührt mein Dank dem Leiter der Medizinischen Poliklinik der Universität München, Herrn Prof. Dr. W. SEITZ, an dessen Klinik ich den experimentellen Teil meiner Arbeit durchführen konnte.

LITERATURANGABEN

1. Abaza, A. und Rutlisberger, P.A.:
Les Inhibiteurs de la Monoamine-Oxydase en
Therapeutique Cardio Vasculaire (Angine de
Poitrine et Hypertension Arterielle).
Therapeutique 26, 710, 1960
2. Berson, W.M., Stefko, P.L. und Roe, M.D.:
Pharmacologic and Toxicologic Observations
on Hydrazine Derivatives of Isonicotinic Acid
(Rimifon, Marsilid).
Amer. Rev. Tubercul. 65, 376, 1952
3. Broadbent, J.C. und Wood, E.H.:
Indicator Dilution Curves in Acyanotic Congeni-
tal Heart Disease.
Circulation 60, 6, 1954
4. Cesarman, T.:
Iproniazid in Cardiovascular Therapy with Special
Reference to its Action in Angina Pectoris and
Blood Pressure.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 80, 988, 1959
5. Cossio, P.
The Treatment of Angina Pectoris and other
Muscular Pain Due to Ischemia with Iproniazid.
Amer. Heart J. 56, 113, 1958
6. Dow, P.
Estimation of Cardiac Output and Central Blood
Volume by Dye Dilution.
Physiological Rev. 36, 77, 1956
7. Finnerty, F.A.
Monoamine Oxidase Inhibitors and Hypertension.
J. Amer. Geriat. Soc. 9, 437, 1961
8. Gillespie, L., Terry, L.L. und Sjoerdsma, A.:
The Application of a Monoamine Oxidase Inhi-
bitor, 1-Phenyl-2-Hydrazinopropane (JB-516),
to the Treatment of Primary Hypertension.
Amer. Heart J. 58, 1, 1959

9. Gillespie, L. und Sjoerdsma, A.:
Monoamine Oxidase and Decarboxylase Inhibitors as Antihypertensive Agents.
Med. Clin. N. Amer. 45, 421, 1961
10. Hamilton, W.F.; Moore, J.W.; Kinsman, J.M. und Spurling, R.G.:
Studies on the Circulation. IV. Further Analysis of the Injection Method and of Changes in Hemodynamics under Physiological and Pathological Conditions.
Amer. J. Physiol. 99, 534, 1932
11. Hamilton, W.F.; Riley, R.L.; Attyah, A.M. et al.:
Comparison of the Fick and Dye Injection Methods of Measuring the Cardiac Output in Man.
Amer. J. Physiol. 153, 309, 1948
12. Hobbs, L.F.:
Effect of Nardil on Hypertension.
Angiology 11, 86, 1960
13. Horita, A. und Mc Grath, W.R.:
Specific Liver and Brain Monoamine Oxidase Inhibition by Alkyl- and Arylalkylhydrazines.
Proc. Soc. Exp. Biol. (N.Y.) 103, 753, 1960
14. Johnson, S.R.:
The Effect of some Anesthetic Agents on the Circulation in Man, With Special Reference to the Significance of Pulmonary Blood Volume for the Circulatory Regulation
Acta Chir. Scandinav. Suppl. 158, 1951.
15. Li, T.H.; Fisher, J.H. und Etsten, B.E.:
The Determination of Cardiac Output by the Dye Injection Method.
N.E. Med. Center XV, 97, 1953
16. Lochner, W.:
Teststoffinjektionsmethode zur Bestimmung des Herzzeitvolumens.
Oxymetrie, Theorie und klinische Anwendung.
Thieme Verlag Stuttgart.
17. Moore, J.W.; Kinsman, J.M.; Hamilton, W.F. und Spurling, R.G.:
Studies on the Circulation. II. Cardiac Output Determinations; Comparison of the Injection Method with the Direct Fick Procedure.
Amer. J. Physiol. 89, 331, 1929

18. Moser, M.: Amine Oxidase Inhibitors in the Treatment of
Essential Hypertension.
J. Amer. Geriat. Soc. 9, 440, 1961
19. Nowy, H.; Kikodse, K. und Zöllner, N.:
Über die Bestimmung des Herzminutenvolumens
und zentralen Blutvolumens in Ruhe und bei körper-
licher Arbeit mit der Farbstoffmethode.
Zschr. f. Krsf. forsch. 46, 382, 1957
20. Nowy, H.; Kikodse, K. und Zöllner, N.:
Vergleichende Messungen des zentralen Blutvolu-
mens und Herzminutenvolumens im Liegen und
im Stehen.
Zschr. f. Krsf. forsch. 46, 393, 1957
21. Nowy, H.: Herzfunktionsprüfung mit der Farbstoffmethode.
Mü. Med. Wochr. 99, 1494, 1957
22. Nussbaum, H.E.; Leff, W.; Mattia, V.D. und Hillmann, E.:
The Effects of Iproniazid Phosphate (Marsilid)
on Hypertension.
Angiology 8, 198, 1957
23. O'Connor, J.B.; Howlett, K.S. und Wagner, R.R.:
Side Effects Accompanying Use of Iproniazid.
Amer. Rev. Tubercul. 68, 270, 1953
24. Orvis, H.H.; Tamagna, I.G. und Thomas, R.E.:
Evaluation of 2 Monoamine Oxidase Inhibitors
(Iproniazid and JB-516) in the Therapy of Arterial
Hypertension.
Amer. J. Med. Sci. 238, 336, 1959
25. Pletscher, A.: Monoaminoxidase-Hemmer
Dtsch. Med. Wochr. 86, 647, 1961
26. Pletscher, A.; Gey, K.F. und Zeller, P.:
Monoaminoxidase-Hemmer.
Separatum, Fortschritte der Arzneimittelforschung
II, 1960, Birkhäuser Verlag Basel und Stuttgart.

27. Resnick, O.; Hagopian, M.; Hoagland, H. und Freeman, H.:
An in Vivo Test for Measuring Monoamine
Oxidase Inhibition in Human Subjects.
A.M.A. Arch. Gen. Psychiat. 2, 459, 1960
28. Saunders, J.C.; Radinger, N.; Rochlin, D. und Kline, N.S.:
Treatment of Depressend and Regressend Patients
with Iproniazid and Reserpine.
Dis. of the Nerv. Syst. (Galveston) 20, 31, 1959
29. Sjoerdsma, A.; Gillespie, L. und Udenfriend, S.:
A Method for Measurement of Monoamine Oxi-
dase Inhibition in Man: Application to Studies
on Hypertension.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 80, 969, 1959
30. Stewart, G.N.:
Researches on the Circulation Time and on the
Influences which Affect it.
Amer. J. Physiol. 22, 159, 1897
31. Stewart, G.N.:
The Pulmonary Circulation Time, the Quantity
of Blood in the Lungs, and the Output of the
Heart.
Amer. J. Physiol. 58, 20, 1921
32. Wiederhelm, C.A. und Bruce, R. A.:
Diagnosis of Central Shunts from Abnormalities
of Peripheral Dye Dilution Curves.
Amer. Heart J. 54, 205, 1957
33. Zeller, E.A. und Barsky, J.:
In Vivo Inhibition of Liver and Brain Monoamine
Oxidase by 1-Isonicotyl-2-Isopropyl Hydrazine.
Proc. Soc. Exp. Biol. (N.Y.) 81, 459, 1952.
34. Zeller, E.A.; Barsky, J.; Berman, E.R. und Fouts, J.R.:
Action of Isonicotinic Acid Hydrazide and
Related Compounds on Enzymes involved in the
Autonomic Nervous System.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 106, 427, 1952

LEBENS LAUF

Am 2. Juni 1935 wurde ich, Elke Irmhild zur Nieden, geb. Vester, als Tochter des Lehrers Wilhelm Vester und seiner Ehefrau Klara, geb. Goeßing, in Dortmund geboren.

Vom Herbst 1941 bis Ostern 1946 besuchte ich die Volksschule, von Ostern 1946 bis Ostern 1947 die Realschule in Witten/Ruhr und danach bis Januar 1949 die Oberschule für Mädchen in Witten/Ruhr. Infolge eines Unfalls, worauf ich ein Jahr lang in einer Klinik lag, konnte ich den Schulbesuch erst Ostern 1950 am Neusprachlichen Mädchengymnasium in Castrop-Rauxel fortsetzen. Dort bestand ich Ostern 1956 das Abitur.

Anschließend studierte ich an der Westfälischen Wilhelms-Universität in Münster in Westfalen je ein Semester Naturwissenschaften und neue Sprachen. Vom Sommersemester 1957 bis zum Sommersemester 1959 war ich an der medizinischen Fakultät der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main bis zum Physikum eingeschrieben.

Seit dem Wintersemester 1959 studierte ich an der Ludwig-Maximilians-Universität in München; dort bestand ich am 23. Januar 1963 das medizinische Staatsexamen.

Im Jahr 1935 wurde ich als Student an der Universität Göttingen aufgenommen. In
demselben Jahr wurde ich als Student an der Universität Göttingen aufgenommen.

Im Jahr 1937 wurde ich als Student an der Universität Göttingen aufgenommen. In
demselben Jahr wurde ich als Student an der Universität Göttingen aufgenommen.

Im Jahr 1939 wurde ich als Student an der Universität Göttingen aufgenommen. In
demselben Jahr wurde ich als Student an der Universität Göttingen aufgenommen.

Im Jahr 1941 wurde ich als Student an der Universität Göttingen aufgenommen. In
demselben Jahr wurde ich als Student an der Universität Göttingen aufgenommen.

Im Jahr 1943 wurde ich als Student an der Universität Göttingen aufgenommen. In
demselben Jahr wurde ich als Student an der Universität Göttingen aufgenommen.

Im Jahr 1945 wurde ich als Student an der Universität Göttingen aufgenommen. In
demselben Jahr wurde ich als Student an der Universität Göttingen aufgenommen.

Im Jahr 1947 wurde ich als Student an der Universität Göttingen aufgenommen. In
demselben Jahr wurde ich als Student an der Universität Göttingen aufgenommen.

